



ESPECTROS TEÓRICOS DE ABSORÇÃO UV/VISÍVEL DA NORHARMANA, ANILINA E AMINOFENILNORHARMANA EM TRÊS SOLVENTES DIFERENTES: VÁCUO, ETANOL E ÁGUA¹

André Henrique Araujo Reis², Alberto dos Santos Marques³ e Yuji Takahata⁴

Submetido 15/09/2013 – Aceito 05/11/2013 – Publicado on-line 03/04/2014

Resumo

As energias de excitação e a força do oscilador (valor-f) de três moléculas: norhamana (9H-pirido[3,4-b]indol, (NH), anilina e (9-(4'-aminofenil)-9H-pirido[3,4-b]indol), (APNH), foram calculadas com a Teoria do Funcional da Densidade dependente do tempo (TDDFT) usando o funcional B3LYP e o conjunto de bases 6-31G**, para simular os espectros UV teóricos de cada molécula tendo como vizinhança três solventes: o vácuo, etanol e água. Foram estudados os efeitos do solvente nas energias de excitação de cada espectro. Os espectros da NH e anilina foram obtidos experimentalmente e foram analisados usando os espectros simulados. Com ajuda dos espectros teóricos, foi possível analisar e designar a natureza de cada banda dos espectros observados detalhadamente.

Palavras chaves: APNH, espectro de absorção UV, TD-DFT

Abstract

Excitation energies and oscillator strength (f-value) of three molecules; norharmane (9H-pyrido[3,4-b]indol) (NH), aniline and aminophenylnorharmane (APNH), (9-(4'-aminophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol) were calculated with Time-Dependent- Density Functional (TDDFT) theory using B3LYP functional and 6-31G** basis set in three different solvents; vacuum, ethanol and water. Theoretical spectra of the three molecules in the three different solvents were simulated. Solvent effects on the excitation energies and the spectra were studied. UV/Visible spectra of NH and aniline in ethanol were observed at room temperature. The observed spectra were analyzed using the simulated spectra. With the aid of the simulated spectra, it was possible to assign and analyze each band of the spectra in detail.

Key words: APNH, UV absorption spectra, TD-DFT

¹ Este foi o trabalho de pesquisa da dissertação de mestrado, com bolsa da FAPEAM-CNPq, defendida em junho de 2012.

² Laboratório de Tecnologia com moléculas Bioativas, Universidade do Estado do Amazonas, Escola Superior de Tecnologia, Av Darcy Vargas 1200, Parque 10, 69065-020, Manaus AM, Brasil. E-mail: andre.araujoreis@hotmail.com

³ Universidade Federal do Amazonas, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Bloco 10, Setor Norte do Campus Universitário, Sen. Artur Virgílio Filho, Av. Rodrigo Otávio 6200, Coroado I, 69077-000, Manaus, AM. E-mail: marquesalbertods@gmail.com

⁴ Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP. E-mail: taka@iqm.unicamp.br.

1. Introdução

A dieta alimentar e o hábito de fumar cigarros estão relacionados ao desenvolvimento de câncer no ser humano. A identificação dos mutagênicos e carcinogênicos no cigarro e em alimentos é uma etapa importante para o entendimento dos agentes causadores de câncer. A literatura registra um novo mutagênico que

é derivado das aminas heterocíclicas, a 9-(4'-aminofenil)-9H-pirido [3,4-b] indol, ou aminofenilnorharmana, (APNH), formada pela reação da 9H-pirido [3,4-b] indol ou norharmana, (NH), com a anilina na presença da mistura S9 (TOTSUKA et al., 1998) A Figura 1 mostra a reação para a formação do APNH.

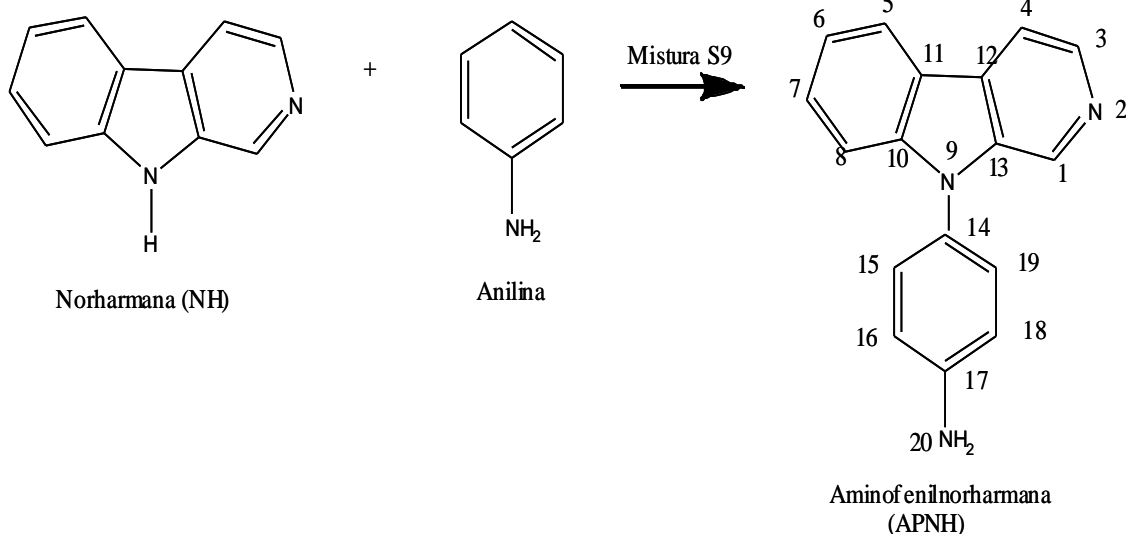


Figura 1. Ilustração esquemática da reação entre a NH e a anilina que produz a APNH.

Sabe-se que a NH é encontrada na fumaça de cigarro, carnes vermelha e branca cozidas, incluindo a carne de peixe, na urina de pessoas que têm uma alimentação comum e no leite humano (TOTSUKA et al., 1998 e 1999; NISHIMURA et al., 2009) A anilina está também presente na fumaça de cigarro condensada, em alguns tipos de legumes, na urina humana e em amostras de leite humano (LUCERI, 1993; TOTSUKA et al., 1998 e 1999; DEBRUIN et al., 1999; NISHIMURA et al., 2009). Por isso, o ser humano cotidianamente está exposto a NH e a anilina.

No estudo de algumas amostras de urina humana de fumantes e não fumantes que tiveram uma alimentação comum, a APNH foi detectada em ambas as amostras, que conduziu a conclusão de que esta substância seja uma mutagênica e carcinogênica endógena (KAWAMORI et al; 2004; KOHNO et al; 2007).

A APNH também pode ser formada *in vitro*, a partir da reação da NH com anilina, ambas incubadas na mistura S9 na presença da enzima P450 3A4/ 1A2 (TOTSUKA et al; 2002).

A estrutura da APNH foi determinada associação de técnicas espectroscópicas (TOTSUKA et al., 1998). Porém nenhuma determinação da estrutura cristalográfica usando difração de raios X foi encontrada na literatura

Algumas questões podem ser levantadas, por exemplo: Quais são espectros de absorção UV/Visível dessas moléculas? Qual é o efeito de solvente sobre esses espectros de absorção? Os objetivos deste trabalho são: realizar uma detalhada investigação dos espectros de absorção UV/Visível da NH, anilina e APNH nos solventes; vácuo, etanol e água.

2. Material e Métodos

Esse trabalho foi conduzido em duas etapas: emprego de métodos teóricos



computacionais e experimental via espectroscopia no UV/Visível.

Métodos Computacionais: As estruturas moleculares foram otimizadas considerando três solventes distintos, vácuo, etanol e água, usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (HOHENBERGH et al., 1964 e 2004; PARR et al., 1989). O funcional B3LYP (Becke, três parâmetros, Lee-Yang-Parr), (LIU et al., 2004; BECKE, 1993; KOCH e HOLTHAUSEN, 2002; LEE et al; 1988). A função de base 6-31G** e o modelo de solvatação SM8 (MARENICH et al; 2007). O pacote computacional SPARTAN 10 para Windows Wavefunction, Inc.; 2010; foi usado em todos os cálculos (CRAMER, 2002).

Após a otimização das estruturas moleculares, o estudo do efeito do solvente nas energias de excitação foi feito calculando as energias de excitação singlete e as forças do oscilador (f-valor), das moléculas nos três solventes, com o programa DFT-Dependente do Tempo (TFDDT); funcional B3LYP, a função de base 6-31G** e o modelo de solvatação SM8 (CASIDA e CHONG, 1995).

O programa (SPECTRUM) com a função Gaussiana foi usado para gerar valores a partir das energias de excitação e das forças do oscilador calculadas (SOPER, 1997). Esses valores foram utilizados para a construção dos espectros teóricos simulados. O valor do HWHM (*Half Width at Half Maximum*; Metade de Largura a Metade de Altura) foi escolhido para reproduzir o espectro observado. A etapa final da construção dos espectros teóricos foi feita usando o programa ORIGIN 08.

Parte experimental: A NH, anilina e o etanol desidratado proof 200 absoluto da Sigma Company (St. Louis, MO) foram usados para obter espectros de absorção em um espectrômetro de absorção UV/Visível (Cirrus 80 ST, FEMTO Indústria e Comercio de Instrumentos LTDA). Os espectros da NH e de anilina foram obtidos de amostras *in natura* dissolvidas em etanol a 10^{-4} mol L⁻¹.

3. Resultados e Discussões

Os espectros teóricos da NH nos três solventes, vácuo, etanol e água são mostrados na Figura 2A. Para o espectro

experimental da NH dissolvida em etanol (Figura 2B), foram observadas cinco bandas situadas em: 345(A), 288(B), 250(C), 238(D), 213(E) nm. O espectro calculado da NH em etanol reproduz bem as características gerais do espectro experimental. Na Tabela 1, estão listados os valores numéricos das energias de excitação singlete observados e calculados da NH, nas unidades elétron-volts, (eV) e nanômetro, (nm), a força de oscilador (f-valor) e outros. D(i) representa i-ésimo orbital duplamente ocupado, e V(j) é j-ésimo orbital virtual.

Na banda A da NH em etanol (Figura 2A) ocorre uma excitação eletrônica de estado fundamental S₀ para o primeiro estado eletrônico excitado S₁, que pode ser considerada como proveniente da transição, D(44) (HOMO, π)→V(1) (LUMO, π*), pois a amplitude dessa transição tem o valor predominante de 0,9419(Tabela 1).

Na banda B ocorre uma excitação eletrônica do estado fundamental S₀ para o segundo estado eletrônico excitado S₂ (ππ*), com intensidade próxima da banda A. Essa excitação é composta principalmente da transição, D(43) (HOMO -1; π) → V(1) (LUMO; π*), com amplitude de 0,7609. A intensidade da banda B calculada é fraca. Além das bandas A e B, o espectro UV experimental, a Figura 2B mostra três outras bandas de grande intensidade na região entre 200 a 260 nm: a banda C é um ombro situado à direita da banda D. A banda D é mais intensa do que todas as bandas observadas na região e a banda E, é também assinalada como um ombro situado no lado esquerdo da banda D (Figura 2B).

Com a ajuda do espectro simulado (Figura 2A) e a Tabela 1, designou-se a origem das bandas observadas C, D e E. A banda C é principalmente formada por uma excitação S₅ (ππ*), de grande intensidade (f-valor = 0,5009), que consiste essencialmente da transição: D(44)→V(2). A banda D é formada por duas transições de grande intensidade; a S₈ (ππ*) (f = 0,3793) e a S₉ (ππ*) (f = 0,6271) elas são provenientes da transição D(44)→V(4). A banda E é composta por várias transições

entre as quais a transição S_{15} ($\pi\pi^*$), $D(39) \rightarrow V(1)$, que é a mais intensa. .

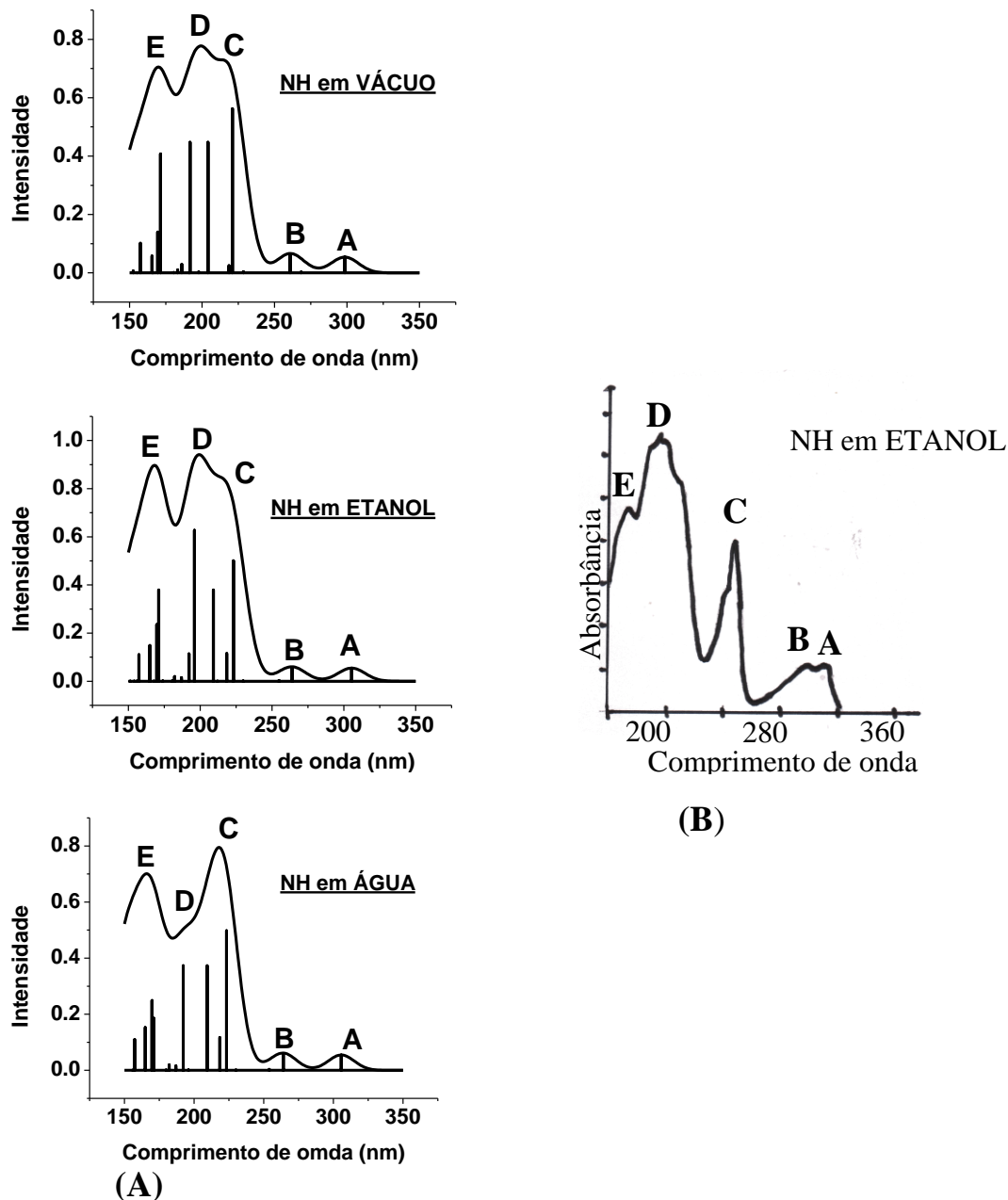


Figura 2. (A) Espectros teóricos da norharmana (NH) calculados no vácuo, etanol e água. HWHM=11 nm. ; (B) espectro experimental da norharmana em etanol a 10^{-4} mol L⁻¹.

Para estudar o efeito do solvente, os três espectros teóricos da NH nos três solventes, vácuo, etanol, e água foram comparados (Figura 2A). Os espectros no vácuo e etanol são similares, porém a intensidade da banda D, em água

diminuiu em comparação com a banda D no vácuo e etanol. As variações numéricas das energias de excitação e das intensidades devido aos solventes diferentes estão listadas na Tabela 2

Tabela 1. As energias de excitação, E (eV), singlete, S_j (tipo $\pi \pi^*$), e o comprimento de onda, λ (nm), dos espectros da norharmana em etanol observado e calculado. Força de oscilador (f-valor), transição e amplitude, calculados. D(44)=HOMO, V(1)=LUMO

S _i	Observado		Calculado					
	E(eV)	λ (nm)	E(eV)	λ (nm)	f-valor	Banda	Transição	Amplitude
1	3,59	345	4,06	305	0,0546	A	D(44)→V(1)	0,9419
2	4,31	288	4,70	264	0,0581	B	D(43)→V(1)	0,7609
3			4,87	255	0,0033			
4			5,39	230	0,0011			
5	4,96	250	5,55	223	0,5009	C	D(44)→V(2)	0,58
6			5,67	219	0,1152			
7			5,85	212	0,0005			
8			5,93	209	0,3793	D		
9	5,21	238	6,33	196	0,6271	D	D(44)→V(4)	0,545
10			6,45	192	0,1142			
11			6,63	187	0,0151			
12			6,81	182	0,0197			
13			6,87	180	0,0013			
14			7,13	174	0,0011			
15	5,82	213	7,25	171	0,3793	E	D(39)→V(1)	0,6994
16			7,25	171	0,0197			
17			7,30	170	0,0197			
18			7,30	170	0,2357	E		
19			7,39	168	0,0005			
20			7,52	165	0,149	E		
21			7,53	165	0			
22			7,88	157	0,1104	E		
23			7,95	156	0,0007			
24			7,98	155	0			
25			8,00	155	0			

. Os valores calculados da molécula no vácuo foram adotados como referências. Portanto, os valores citados nas linhas dos solventes, etanol e água, são valores relativos às moléculas no vácuo. As energias de excitação referentes às bandas A, B, C, D nos solventes etanol e água são menores que aquelas do vácuo (Tabela 2a), mostrando um deslocamento das bandas na direção do maior comprimento de onda (o efeito *batocrômico*). Nas bandas A, B e C, as magnitudes dos deslocamentos em etanol são próximas daquelas em água.

No caso da banda D, a magnitude do deslocamento em etanol é -0.14 eV, enquanto que o valor correspondente na água é -0.02 eV. A diferença, devido ao efeito do solvente, é grande para a banda D. No caso da banda E, as energias de excitação em etanol e água são ligeiramente maiores que no vácuo. Isto significa que a banda E é deslocada na direção dos menores comprimentos de onda (deslocamento *hipsocrômico*). Dessa maneira, a direção dos deslocamentos das bandas da NH é dependente de cada banda. Os valores numéricos do efeito do solvente sobre



as intensidades das bandas estão listados em Tabela 2b. No caso da NH, a intensidade da banda D aumenta significativamente em etanol, mas ela diminui na água em comparação com a sua intensidade no vácuo. A intensidade

da banda E diminui em etanol, mas essa diminuição é bem mais acentuada na água. A magnitude da diminuição da intensidade da banda C em etanol é similar àquela observada na água.

Tabela 2. O efeito solvente na (a) energia de excitação singlete relativa e (b) intensidade relativa das bandas, para a NH, anilina e APNH em três solventes: o vácuo, etanol e água

(a) Energia de excitação relativa (eV)											
Banda	Norharmana					Anilina			APNH		
	A	B	C	D	E	A	B	C	A	B	C
Vácuo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Etanol	-0,09	-0,06	-	-0,14	0,01	-0,08	-	-0,01	-0,21	0,35	-0,19
Água	-0,10	-0,06	-	-0,02	0,07	-0,08	-	-0,01	-0,27	0,22	-0,21
			0,05				0,05				
			0,06				0,04				

(b) Intensidade relativa											
Banda	Norharmana					Anilina			APNH		
	A	B	C	D	E	A	B	C	A	B	C
Vácuo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Etanol	0,001	-0,006	-	0,180	-	0,00	0,02	-	-	-0,036	0,297
Água	0,001	-0,005	-	-	-	0,00	0,02	-	-	0,105	0,303
			0,061		0,028	3	1	0,043	0,021		
			0,064	0,074	0,158	3	0	0,044	0,019		

Os espectros teóricos da anilina nos três solventes, vácuo, etanol e água são mostrados na Figura 3A. O espectro experimental da anilina dissolvida em etanol está na Figura 3B, ele tem três bandas localizadas em: 285 (A), 234 (B), 203 (C) nm. A banda A tem a menor intensidade enquanto que a banda C tem a maior intensidade. A intensidade da banda B é intermediária em relação às bandas A e C. O espectro simulado da anilina em etanol reproduz bem as características gerais do espectro observado.

Na Tabela 3 estão listadas as energias de excitação calculadas e observadas para anilina em etanol. A banda A tem intensidade pequena tanto no espectro teórico (Figura 3A) como experimental (Figura 3B), ela corresponde à excitação do estado eletrônico fundamental (S_0) para o primeiro estado eletrônico excitado (S_1):

$S_0 \rightarrow S_1$, formado, principalmente, pela contribuição da transição D(25) (HOMO, π) \rightarrow V(1) (LUMO, π^*) cuja amplitude é 0,9056.

A banda B tem intensidade média tanto no espectro teórico (Figura 3A) como no experimental (Figura 3B), ela corresponde à excitação do estado eletrônico fundamental (S_0) para o segundo estado eletrônico excitado (S_2): $S_0 \rightarrow S_2$ e é formada principalmente pela contribuição da transição D(25) (HOMO, π) \rightarrow V(2) (LUMO+1, π^*), cuja amplitude é alta, 0,8792 (Tabela 3). A banda C tem a maior intensidade entre as três bandas, tanto no espectro teórico (Figura 3A) como no experimental (Figura 3B). A banda C consiste principalmente de uma excitação, $S_0 \rightarrow S_6$, de alta intensidade, com valor de $f=0,7930$ (Tabela 3). A excitação $S_0 \rightarrow S_6$ é formada principalmente pela contribuição da

transição D(24) (HOMO-1, π) \rightarrow V(1) (LUMO, π^*)

Tabela 3. As energias de excitação, E (eV), singlete, S_j (tipo $\pi \pi^*$), e o comprimento de onda, λ (nm), observados e calculados do espectro da anilina em etanol. Força de oscilador (f-valor), transição e amplitude calculados. D(25) = HOMO. V(1) = LUMO

S_i	Observado			Calculado				
	E(eV)	λ (nm)	E(eV)	λ (nm)	f-valor	Banda	Transição	Amplitude
1	4,35	285	4,92	252	0,0389	A	D(25) \rightarrow V(1)	0,9056
2	5,3	234	5,97	208	0,1812	B	D(25) \rightarrow V(2)	0,8792
3			6,78	183	0,0121			
4			6,90	180	0,12			
5			7,17	173	0,0309			
6	6,11	203	7,48	166	0,793	C	D(24) \rightarrow V(1)	0,7813
7			7,76	160	0,0389			
8			7,91	157	0,0309			
9			8,11	153	0,0463			
10			8,23	151	0,0944			
11			8,32	149	0,1733			
12			8,39	148	0,091			
13			8,52	145	0,1243			
14			8,62	144	0,1997			
15			8,73	142	0,0047			

Os três espectros da anilina nos três solventes diferentes são bem similares entre si (Figura 3A). As energias de excitação referente às bandas A, B, C da anilina em etanol e em água são menores do que as energias de excitação da anilina no vácuo (Tabela 2a), mostrando o deslocamento das bandas na direção de maior comprimento de onda (o efeito *batoacrômico*). No caso da banda A, a magnitude da diminuição da energia da banda A em etanol e em água é -0.08 eV. O efeito de solvente é idêntico nos dois solventes. Situação similar prevalece nas bandas B e C. A intensidade da banda B da anilina aumenta no etanol e na água, mas diminui na banda C em ambos os solventes (Tabela 2b).

Os espectros teóricos da APNH nos três solventes, vácuo, etanol e água são mostrados na Figura 4A. A Figura 4B foi extraída da literatura TOTSUKA, Y. et al, 1998; e mostra o espectro experimental da APNH dissolvida em solução aquosa com três bandas em: 356(A), 287(B), 238(C) nm. O espectro simulado da APNH em água reproduz as características gerais do

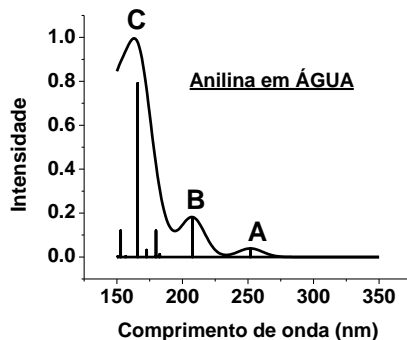
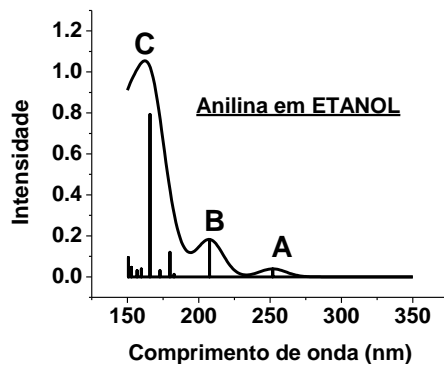
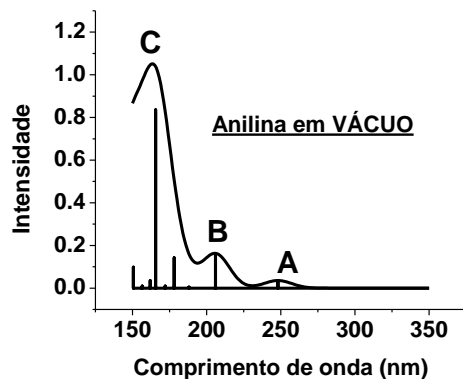
espectro observado. A banda A tem intensidade pequena tanto no espectro teórico (Figura 4A) como no espectro experimental (Figura 4B), essa banda corresponde à excitação do estado eletrônico fundamental (S_0) para o primeiro estado eletrônico excitado (S_1): $S_0 \rightarrow S_1$, formado, principalmente, pela contribuição da transição D(68) (HOMO, π) \rightarrow V(1) (LUMO, π^*) cuja amplitude é 0,9831 (Tabela 4).

A banda B tem intensidade média tanto no espectro teórico (Figura 4A) como no experimental (Figura 4B), ela corresponde à excitação do estado eletrônico fundamental (S_0) para o sexto estado eletrônico excitado (S_6): $S_0 \rightarrow S_6$, é formada principalmente pela contribuição da transição D(68) (HOMO, π) \rightarrow V(4) (LUMO+3, π^*), cuja amplitude é grande, 0,8136, (Tabela 4). A banda C tem a maior intensidade tanto no espectro teórico (Figura 4A) quanto experimental (Figura 4B). A banda C consiste principalmente de uma excitação, $S_0 \rightarrow S_{15}$, de alta

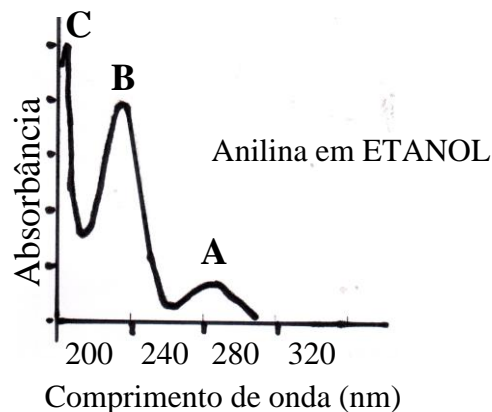
intensidade, com valores de $f= 0,5657$ (Tabela 4).

De um modo geral, os três espectros da APNH nos três solventes são similares (Figura 4A). Porém existe uma pequena diferença na banda B do espectro no vácuo e a mesma banda nos espectros em etanol e na água. Os dois espectros teóricos da APNH em etanol e água são bem similares. As energias de excitação referente às bandas A e C em etanol e em água são significativamente menores do que as bandas A e C do APNH no vácuo (Tabela 2a), mostrando um deslocamento

significativo das bandas na direção de maior comprimento de onda (o efeito *batocrômico*). Entretanto, as energias de excitação referente à banda B dos espectros em etanol e em água são bem maiores do que a do espectro no vácuo. As intensidades da banda C aumentam significativamente tanto no etanol como na água se comparados com a banda C do espectro no vácuo (Tabela 2b). No caso da banda B, a sua intensidade em etanol é menor do que a banda B no vácuo, mas em água, a banda B é maior.



(A)



(B)

Figura 3. (A) Espectros teóricos da anilina calculados no vácuo, etanol e água. HWHM=11 nm; (B) Espectro experimental da anilina em etanol a 10^{-4} mol L⁻¹.

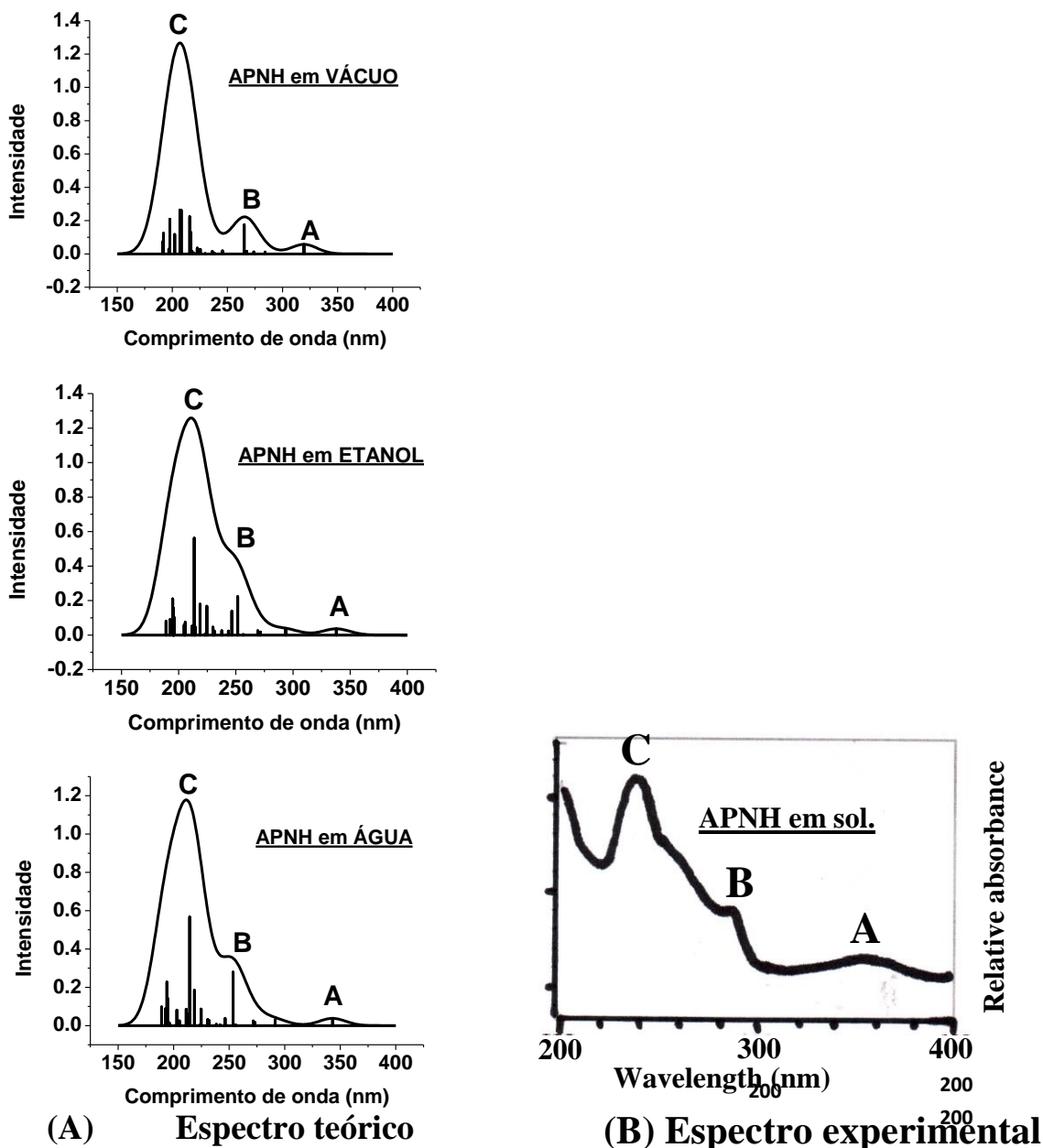


Figura 4. (A) Espectros teóricos da APNH calculados no vácuo, etanol e água. HWHM=14 nm. ; (B) Espectro experimental da APNH ⁽¹⁾.

4. Conclusões

Os espectros teóricos da NH, anilina e APNH em três solventes, vácuo, etanol e água, mostraram no geral que são similares entre si. Porém, no caso de NH, existe pequenas diferenças no seu espectro em água comparado com os seus espectros no vácuo e em etanol.

No caso da molécula APNH, o espectro no vácuo é ligeiramente diferente dos espectros em etanol e água. As maiorias das energias de excitação da APNH dissolvida em etanol e em água são ligeiramente menores do que as energias de excitação da APNH no vácuo (o deslocamento *batoacrômico*). Porém existem



bandas que são maiores do que as mesmas bandas do espectro no vácuo.

As intensidades de algumas bandas são maiores em etanol e/ou em água em comparação com as mesmas bandas no vácuo, algumas outras são menores.

Os espectros teóricos da NH e anilina em etanol reproduzem bem as

características dos espectros obtidos experimentalmente no mesmo solvente.

O espectro teórico de APNH em água reproduz satisfatoriamente o espectro observado na literatura. Com ajuda dos espectros teóricos, foi possível analisar e designar a natureza de cada banda dos espectros observados.

Tabela 4. As energias de excitação, E (eV), singlete, S_j (tipo $\pi \pi^*$), e o comprimento de onda, λ (nm), calculados e observados do espectro da APNH em água. Força de oscilador (f-valor), transição e amplitude. D(68)=HOMO, V(1)=LUMO.

S_i	Observado			Calculado					
	E(eV)	λ (nm)	E(eV)	λ (nm)	f-valor	Banda	Transição	Amplitude	
1	3,48	356	3,61	343	0,0377	A	D(68)→V(1)	0,9831	
2			4,26	291	0,0293				
3			4,54	273	0,0184				
4			4,56	272	0,0243				
5			4,85	256	0,0036				
6	4,32	287	4,89	254	0,2792	B	D(68)→V(4)	0,8136	
7			5,03	246	0,0377				
8			5,13	242	0,0036				
9			5,20	238	0,0065				
10			5,35	232	0,0268				
11			5,38	231	0,0314				
12			5,52	225	0,0869				
13			5,56	223	0,001				
14			5,67	219	0,185				
15	5,21	238	5,78	215	0,5675				C
16			5,80	214	0,0599				
17			5,87	211	0,0858				
18			6,04	205	0,025				
19			6,11	203	0,0808				
20			6,32	196	0,0146				
21			6,34	195	0,0151				
22			6,38	194	0,1438				
23			6,39	194	0,228				
24			6,44	193	0,0882				
25			6,55	189	0,0975				

Agradecimentos

A.H.A.R. agradece a FAPEAM- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (Edital, N. 015/2010 – RH - Interiorização), pela bolsa de mestrado. **A.D.S.M.** agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCT/CNPq) pelo apoio

financeiro vindo dos editais CT-AMAZÔNIA/MCT/CNPq, No. 27/2005, (processo:553292/2005-6) e (MCT/CNPq/FNDCT No. 19/2009, 556853/2009-1) e a Bolsa de Pesquisa da Fundação de Apoio Institucional MURAKI. **Y.T.** agradece a FAPEAM pela bolsa de Pesquisador Visitante Sênior (PVS).



Agradecemos as Professoras Doutoras Maria das Graças Vale Barbosa, Luiza Gabriel Pereira, pelos incentivos e comentários construtivos.

Divulgação

“Este artigo é inédito. Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico”.

Referências

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange **The Journal of Physical Chemistry**, v.98, pp. 5648-5.652, 1993.

[Doi. 10.1063/1.464913](https://doi.org/10.1063/1.464913)

CASIDA, M.; CHONG, D. **Recent Advances in Density Functional Methods. Part I.** World Sci. Pub. Comp.: Singapore, 1995, p.155.

CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**, John Wiley & Sons: West Sussex, 2002.

DEBRUIN, L. S.; PAWLISZYN, J. B.; JOSEPHY P. D.; Detection of Monocyclic Aromatic Amines, Possible Mammary Carcinogens, in Human Milk, **Chemical Research in Toxicology**, v. 12, pp. 78-82, 1999. DOI: 10.1021/tx980168m

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas **Journal of Physical Review**, v.136, Issue 3B, pp. 864-871, 1964. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864

HOHENBERG, P.; SAVIN, A., ULLRICH, C.A. HOENBERG-KOHN. Theory including spin magnetism and magnetic fields, **Int. J. Quantum Chem.**, v.100, pp. 20-21, 2004. DOI: 10.1002/qua.20163

KAWAMORI, T.; TOTSUKA, Y.; UCHIYA, N.; KITAMURA, T.; SHIBATA, H.; SUGIMURA, T.; WAKABAYASHI, K. Carcinogenicity of aminophenylnorharman, a possible novel endogenous mutagen, formed from norharman and aniline, in F344 rats,

Carcinogenesis., v.25, n.10, pp.1967-1972,2004. doi:10.1093/carcin/bgh189

KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M.C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**, 2^a ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

KOHNO, H.; TOTSUKA, Y.; YASUI, Y.; SUZUKI, R.; SUGIE, S.; WAKABAYASHI, K.; TANAKA, T. Tumor-initiating potency of a novel heterocyclic amine, aminophenylnorharman in mouse colonic carcinogenesis model, **International Journal of Cancer**, v.121, pp. 1659-1664, 2007. DOI: 10.1002/ijc.22864

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R.G. Development of Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, **Physical Review B**, v. 37, n. 2, pp.785-789, 1988.

LIU, T.; HAN, W-G.; HIMO, F.; ULLMANN, G. M.; BASHFORD, D. TOUTCHKINE, A.; HAHN, K. M.; NOODLEMAN, L.; Density Functional Vertical Self-Consistent Reaction Field Theory for Solvatochromism Studies of Solvent-Sensitive Dyes **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n.16, pp. 3545-3555, 2004. DOI: 10.1021/jp031062p

LUCERI, F.; GIUSEPPE, P.; MONETI, G.; DOLARA, P.; Primary Aromatic Amines from Side-Stream Cigarette Smoke are Common Contaminants of Indoor Air, **Toxicology and Industrial health**, v.9, pp. 405-413, 1993. doi:10.1177/07482337930090030

MARENICH, A. V.; OLSON, R. M.; KELLY, C. P.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G., Self-Consistent Reaction Field Model for Aqueous and Nonaqueous Solutions Based on Accurate Polarized Partial Charges, **The Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 3, pp. 2011-2033, 2007. DOI: 10.1021/ct7001418

NISHIMURA, K.; TOTSUKA, Y.; HIGUCHI, T.; KAWAHARA, N.; SUGIMURA, T.; WAKABAYASHI, K.; Analysis of an RNA adduct formed from aminophenylnorharman, **Nucleic Acids Symposium Series**, v.53, n.1, pp.211-212. doi:10.1093/nass/nrp106



PARR, R. G.; YANG, W. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**; Oxford University Press: New York, 1989.

SOPER, P D.; DUPONT, Central Research & Development, E328/123, **DUCOM 695-1757**, ESVAX: SOPERPD, 1997.

TOTSUKA, Y.; HADA, N.; MATSUMOTO, K.; KAWAHARA, N.; MURAKAMI, Y.; YOKOYAMA, Y.; SUGIMURA, T.; WAKABAYASHI K. Structural determination of a mutagenic aminophenylnorharmane produced by co-mutagenesis norharman with aniline, **Carcinogenesis**, v.19, n.11, pp.1995-2000, 1998.

TOTSUKA, Y.; KATAOKA, T.; TAKAMURA-ENYA, T.; SUGIMURA, T.; WAKABAYASHI, K. In vitro and in vivo formation of aminophenylnorharman from norharman and aniline, *Mutation Research*, v.506-507, pp.49-54, 2002.

TOTSUKA, Y.; USHIYAMA, H.; Ishihara, J.; Shina, R.; Goto, S.; Sugimura, T.; WAKABAYASHI, K. Quantification of the co-mutagenic b-carbolines, norharman and harman, in cigarette smoke condensates and cooked foods, **Cancer Letters**, v.143, pp. 139-143. 1999.